Aus der I. Inneren Abteilung des Städt.Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Direktor: Prof.Dr.med.Dietrich Lerche

Digoxinspiegelveränderungen nach einmaliger Diazepam-Gabe

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Susanne Reiter
aus
Berlin
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547201_0073

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus der I. Inneren Abteilung des Städt.Behring-Krankenhauses
Berlin-Zehlendorf
Direktor: Prof.Dr.med.Dietrich Lerche

Digoxinspiegelveränderungen nach einmaliger Diazepam-Gabe

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den medizinischen Fachbereichen

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Susanne Reiter

aus

Berlin

Referent: Prof. Dr. D. Lerche

Korreferent: Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 24.7.1985

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung und Problemstellung	1
B. Material und Methode	4
C. Untersuchungsbefunde	7
D. Diskussion	30
E. Zusammenfassung	38
F. Literaturverzeichnis	

A. Einleitung und Problemstellung

Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Arzneimitteln sind in der Fachliteratur oft beschrieben worden (HANSTEN, Ph.D. 1981). Da häufig nicht nur ein Medikament verabreicht wird, hat die Kenntnis solcher Interaktionen eine klinisch relevante Bedeutung.

Digitalis gehört zu den fünf am meisten verordneten Medikamenten. Besonders im Hinblick auf die geringe therapeutische Breite und die daraus resultierenden möglichen Gefahren der Intoxikation besteht die Notwendigkeit über Auswirkungen von Pharmaka auf den Digitalisspiegel Untersuchungen anzustellen.

ARIENS, E.J. (1980) unterscheidet drei mögliche Ursachen von Wechselwirkungen: pharmazeutisch bedingte, pharmakodynamische und pharmakokinetische.

1. Unter dem pharmazeutischen Aspekt berichten BROWN, D.D. et al (1976) über eine deutlich verminderte Resorption des Glykosids im Magen-Darm-Trakt bei gleichzeitiger Gabe von Aluminium- bzw. Magnesiumhydroxid, wobei BINNION, P.F. (1973) und KHALIL, S.A.H. (1974) in vitro eine Bindungsreaktion zwischen den Substanzen und somit eine geringere Lösungsgeschwindigkeit nach-

weisen konnten.

2. Arzneimittel, die mit Digitalispräparaten in pharmakodynamische Wechselwirkung treten, faßte KUHLMANN, J. (1982) in einer Tabelle zusammen. Durch Elektrolytstoffwechseländerung ist ein Einfluß auf die positiv inotrope Wirkung am Herzen möglich.

3. Die am häufigsten beschriebene Interaktion pharmakokinetischer Ursache ist ohne Zweifel diejenige mit Chinidin. Der Digoxinspiegelanstieg ist statistisch signifikant (DOERING, W. et al 1982, MANOLAS, E.G. 1980, CHEN, T.S. et al 1980). Jedoch sind die Mechanismen des kumulativen Anstieges nicht geklärt.

CASTILLO-FERRANDO, J.R. et al (1980) fanden abnorm hohe Digoxinspiegel nach Diazepamgabe. Bei der experimentellen Überprüfung dieses zufälligen Befundes ergab sich ein mäßiger Anstieg der Halbwertzeit im Serum bei einmaliger gemeinsamer Verabreichung von Digoxin und Diazepam gegenüber derjenigen bei alleiniger Gabe von Digoxin. Die Digoxinausscheidung im Urin war herabgesetzt. In vitro konnte eine erhöhte Proteinbindung nachgewiesen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll es sein, den Einfluß einer einmaligen Diazepamgabe auf den Digoxinspiegel bei Steady-state-Patienten aufzuzeigen und eine mögliche Erklärung für die pharmakokinetischen Veränderungen zu geben.

B. Material und Methode

Es wurde an 30 Patienten, bei denen eine tägliche β-Acetyldigoxin-Einnahme über mehr als 3 Wochen bekannt war, der Digoxinspiegel zur Kontrolle und 12 Stunden nach einmaliger oraler Verabreichung von 10 mg Diazepam gemessen. An 5 Patienten wurden Langzeitkontrollen des Digoxinspiegels über 96 Stunden durchgeführt.7 Blutproben wurden in dieser Zeit entnommen, wobei die Diazepam-Gabe 48 Stunden nach Beginn der Meßreihe erfolgte. Zwischen der Diazepam-Gabe und der 12 Stunden darauf folgenden Blutentnahme wurde kein β-Acetyldigoxin verabreicht. (Abb. 1).

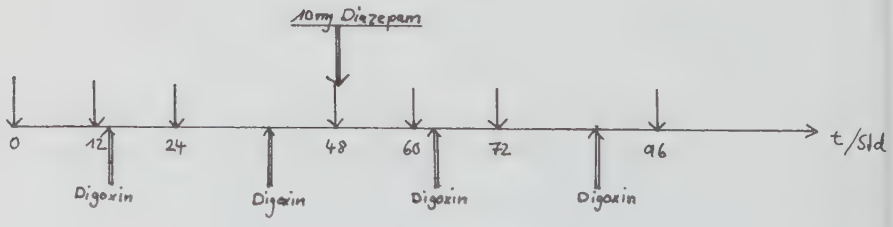


Abb. 1 Schematische Darstellung der zeitlichen Abfolge der Meßpunkte unter Berücksichtigung der Diazepam-Gabe und der täglichen β-Acetyldigoxin-Einnahme.

Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung. Von allen Patienten wurden internistische Anamnesen erhoben, die laufende Medikation wurde notiert und der Kreatininspiegel im Serum bestimmt. Die Routinelaborwerte lagen im Normbereich. Das Alter der Probanden variierte von 52 bis 86 Jahre. Alle Patienten wurden über Zweck und Durchführung der Untersuchung vorher unterrichtet und hatten ihr Einverständnis gegeben.

Radioimmunologische Bestimmung:

Alle Proben wurden mit dem Digoxin RIABEAD TM-Diagnostik Kit der Firma ABBOTT zur quantitativen Bestimmung des Digoxin-Serumspiegels gemessen. Dieser Test ist ein kompetitiver Radioimmunoassay, bei dem das nicht-radioaktive Digoxin im Serum mit einer konstanten Menge an 125 J-Digoxin um die Bindungsstellen einer begrenzten Menge Digoxin-Antikörper auf beschichteten Polystyren-Kugeln konkurriert. Herrscht Bindungsgleichgewicht, ist die an den Antikörper gebundene Menge an 125 J-Digoxin umgekehrt proportional zur Menge an nicht-radioaktivem Digoxin in der Probe. Das im Komplex gebundene 125 J-Digoxin wird mit einem Bohrloch-

Gammaszintilationszähler gemessen. Für die vorliegenden Meßdaten wurde ein BF Gammaszint 5300 von der Firma BERTHOLD benutzt. Dieser Test ist eine vergleichende Messung. Zur Bestimmung der Digoxin-Menge im Patienten-Serum wird eine Standard-Kurve erstellt.

Für die Analysen wurde den Patienten eine Blutprobe von jeweils 5 ml entnommen. Erfolgte die Untersuchung nicht innerhalb von 24 Stunden nach Entnahme, wurde das Serum bis zur Testdurchführung eingefroren. Kontrollentnahme und 12-Stundenwert nach Diazepam-Gabe wurden jeweils mit dem gleichen Kit am selben Tage gemessen.

Der Variationskoeffizient der Gesamtvariabilität, d.h. der Streuung von 50 unabhängigen Messungen um den Gesamtmittelwert wird vom Hersteller mit bis zu 8,3 % angegeben. Jede Serumprobe wurde einer Parallelbestimmung unterzogen. Die gemessene Differenz der beiden Ansätze betrug bei 14 kontrollierten Serumproben im Mittel $\pm$ 2,7 % vom bestimmten Serumwert.

C. Untersuchungsbefunde

CASTILLO-FERRANDO, J.R. et al (1980) bemerkten bei drei ihrer Patienten einen erhöhten Digoxinspiegel nach Diazepam-Einnahme. Die folgenden Untersuchungsbefunde über den Digoxinspiegel bei Steady-state-Patienten nach einmaliger Diazepam-Gabe knüpfen an diese zufällige Beobachtung an und objektivieren sie.

1. Meßdaten, absoluter und prozentualer Anstieg, Mittelwert (Tab. 1 + 2, Abb. 2 + 3)

Die gemessenen Kontroll-Digoxinwerte (x_1) und diejenigen 12 Stunden nach Gabe von 10 mg Diazepam (x_2) sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und nach Höhe des absoluten Digoxinanstieges in ng/ml geordnet. Zur besseren Beurteilung ist die Differenz des jeweiligen Wertepaares angefügt ($\Delta x_2 - x_1$). Abbildung 2 macht den Differenzanstieg deutlich. Tabelle 2 und Abbildung 3 zeigen den prozentualen Anstieg (x%), wobei die prozentuale Relativierung dem Quotienten des Wertes nach Diazepam-Gabe (x_2) zum Kontrollwert (x_1) x 100 entspricht. ($\frac{x2}{x1}$ x 100 in %). Die Kontrolle nimmt somit den Wert von 100 % an. Die Anordnung dieser Tabelle ist der Höhe des

prozentualen Anstieges angeglichen. Der Mittelwert $\bar{x} \pm$ SEM für den Kontroll-, 12 Stunden- und Differenz- bzw. den Prozentwert ist der entsprechenden Spalte unterhalb der Tabellen zugeordnet.

Die Kontrollwerte (x_1) bewegen sich in der Breite von 0,38 bis 1,80 ng/ml. Ihre Anordnung innerhalb der Tabelle kann als zufällige Verteilung bezeichnet werden. Eine Häufung hoher bzw. niedriger Werte in Korrelation zur Höhe des Digoxinspiegelanstieges läßt sich nicht feststellen. Der Mittelwert wurde mit $\bar{x}_1 \pm S_{\bar{x}} = 0{,}867 \pm 0{,}073$ ng/ml errechnet.

Die Meßwerte 12 Stunden nach Diazepam-Gabe (x_2) variieren von 0,40 bis 2,73 ng/ml. Die Werte der Patienten 9, 13 und 24 liegen oberhalb der vom Hersteller des Radioimmunoassay angegebenen therapeutischen Breite von 0,5 bis 2,0 ng/ml. Bei keinem der Patienten waren die typischen Digitalis-Intoxikationszeichen erkennbar. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß keine Digoxin-Einnahme zwischen Diazepam-Gabe und der 12 Stunden darauf folgenden Blutentnahme erfolgte. Der Mittelwert beträgt $\bar{x}_2 \pm S_{\bar{x}} = 1{,}1503 \pm 0{,}1051$ ng/ml.

Die Differenz jedes Wertepaares ($\Delta x_2 - x_1$) zeigt den absoluten Anstieg des Digoxinspiegels in ng/ml. Es sind Differenzwerte zwischen - 0,18 und

+ 1,75 ng/ml zu finden. Bei den Patienten 9, 13, 19 und 24 beträgt der Anstieg mehr als + 0,97 ng/ml. Bei der Hälfte der Patienten wurde eine Zunahme zwischen + 0,09 und + 0,39 ng/ml verzeichnet. Der Mittelwert der Paardifferenzen wurde mit $\bar{x} \pm S_{\bar{x}} = + 0{,}2833 \pm 0{,}0858$ ng/ml errechnet.

Der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergab für den 12 Stundenwert (x_2) im Vergleich mit dem Kontrollwert (x_1) eine Signifikanz von $p < 0{,}001$.

Patient	x_1	x_2	$x_2 - x_1$
13	0,49	2,24	1,75
9	0,51	2,18	1,67
24	1,71	2,73	1,02
19	0,60	1,57	0,97
30	0,47	0,86	0,39
29	0,67	1,06	0,39
7	1,47	1,85	0,38
18	0,44	0,73	0,29
20	0,71	0,96	0,25
26	0,87	1,12	0,25
3	1,01	1,26	0,25
22	1,72	1,96	0,24
4	0,62	0,81	0,19
1	1,40	1,58	0,18
28	0,78	0,95	0,17
27	0,71	0,85	0,14
2	0,69	0,80	0,11
25	0,75	0,84	0,09
5	1,23	1,32	0,09
23	0,60	0,66	0,06
6	0,65	0,69	0,04
17	0,38	0,40	0,02
11	0,69	0,68	-0,01
16	0,62	0,61	-0,01
21	0,99	0,96	-0,03
14	0,77	0,74	-0,03
15	0,54	0,51	-0,03
12	1,00	0,94	-0,06
10	1,80	1,71	-0,09
8	1,12	0,94	-0,18
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0,8670 $\pm$0,0731	1,1503 $\pm$0,1051	0,2833 $\pm$0,0858

Tab. 1 Auflistung der Kontroll- (x_1) und 12 Stundenwerte nach Diazepam-Gabe (x_2), Differenzbetrag jedes Wertepaares ($\Delta x_2 - x_1$) nach Höhe des absoluten Anstieges geordnet.

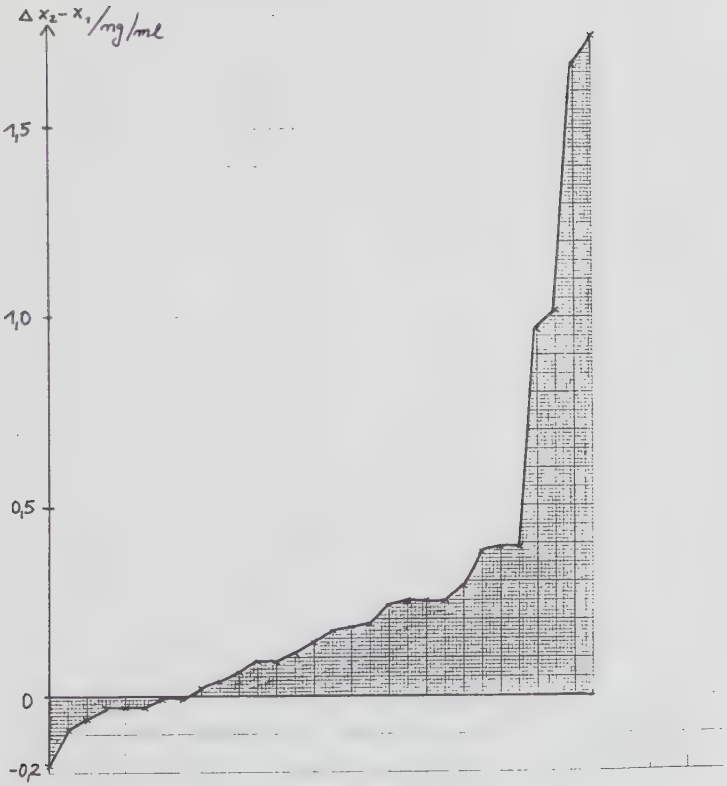


Abb. 2 Absoluter Anstieg des Digoxinspiegels der einzelnen Patienten in ng/ml nach Höhe des Anstieges geordnet.

Die prozentuale Anhebung der Werte (x%) zeigt einen maximalen Anstieg auf 457 % und einen maximalen Abfall auf 84 %. Bei 22 der 30 Patienten war ein Anstieg zu verzeichnen. Die Patienten 9, 13 und 19 zeigten eine Zunahme um über 150 %. Der Mittelwert $\bar{x}_{\%} \pm S_{\bar{x}}$ beträgt 144,66 $\pm$ 16,1 %.

Patient	x_1	x_2	x%
13	0,49	2,24	457
9	0,51	2,18	427
19	0,60	1,57	262
30	0,47	0,86	182
18	0,44	0,73	166
24	1,71	2,73	160
29	0,67	1,06	158
20	0,71	0,96	135
4	0,62	0,81	131
26	0,87	1,12	129
7	1,47	1,85	126
3	1,01	1,26	125
28	0,78	0,95	122
27	0,71	0,85	120
2	0,69	0,80	116
22	1,72	1,96	114
1	1,40	1,58	113
25	0,75	0,84	112
23	0,60	0,66	110
5	1,23	1,32	107
6	0,65	0,69	106
17	0,38	0,40	105
11	0,69	0,68	99
16	0,62	0,61	98
21	0,99	0,96	97
16	0,77	0,74	96
10	1,80	1,71	95
12	1,00	0,94	94
15	0,54	0,51	94
8	1,12	0,94	84
$\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$	0,8670 $\pm$0,0731	1,1503 $\pm$0,1051	144,66 $\pm$ 16,1

Tab. 2 Übersicht der Kontrollmeßdaten (x_1) und der Werte 12 Stunden nach Diazepam-Gabe(x_2) in ng/ml, prozentuale Angleichung (x%), nach Höhe des relativen Digoxinspiegelanstieges geordnet.

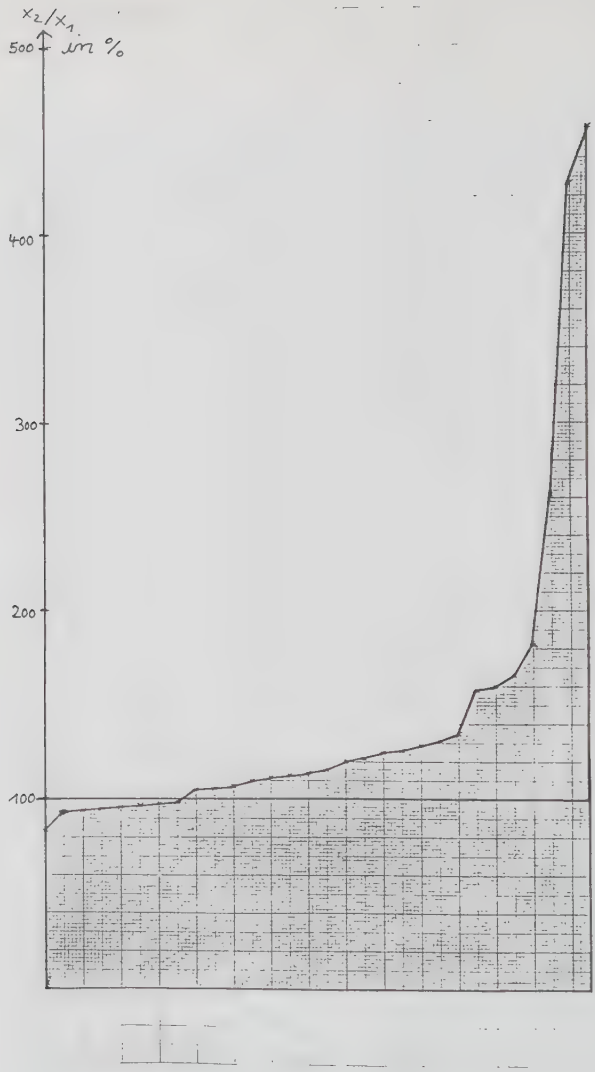


Abb. 3 Prozentualer Anstieg des Digoxinspiegels der einzelnen Patienten in Prozent nach Höhe des Anstieges geordnet. 100 % = Kontrollwert.

2. Alter, Gewicht und Geschlecht (Tab. 3 + Abb. 4)

Das Alter der Patienten variierte von 52 - 86 Jahre, das mittlere Alter betrug 71, 66 $\pm$ 1,59 Jahre. Es liegt eine zufällige Verteilung des Alters in Anordnung zu der Höhe des relativen Digoxinspiegelanstieges vor.

Die Patienten wogen im Durchschnitt 64,41 $\pm$ 1,68 kg, das Gewicht bewegte sich in den Werten von 42,3 bis 88,1 kg. Auch bei diesem Parameter ist keine signifikante Häufung zu finden.

Die 30 Patienten setzen sich aus 17 weiblichen und 13 männlichen Personen zusammen. In der tabellarischen Anordnung liegen 14 weibliche und 8 männliche Probanden im Bereich des positiven Anstieges und 3 weibliche und 5 männliche im Bereich der Digoxinabnahme. Man kann ein Ungleichgewicht in der Verteilung feststellen, wobei die männlichen Patienten im Mittel eine Digoxinzunahme von nur 11,46 $\pm$ 3,60 % zu verzeichnen haben, gegenüber den weiblichen mit 70,05 $\pm$ 20,18 %. Der unterschiedliche Anstieg ist in Abbildung 4 verdeutlicht.

Patient	x%	Alter/J.	Gewicht/kg	♂/♀
13	457	79	54,6	♀
9	427	76	42,3	♀
19	262	69	61,7	♀
30	182	73	66,0	♀
18	166	67	69,4	♂
24	160	58	65,8	♀
29	158	73	70,0	♀
20	135	82	52,4	♀
4	131	56	88,1	♀
26	129	76	66,7	♂
7	126	86	66,0	♀
3	125	71	49,4	♀
28	122	67	66,5	♀
27	120	72	63,0	♂
2	116	52	76,2	♂
22	114	72	62,5	♂
1	113	81	76,4	♂
25	112	72	64,5	♀
23	110	81	53,0	♀
5	107	68	60,0	♂
6	106	60	54,5	♀
17	105	71	58,5	♂
11	99	70	65,2	♀
16	98	78	67,1	♂
21	97	75	66,7	♂
16	96	77	68,0	♂
10	95	86	59,5	♀
12	94	74	70,3	♂
15	94	54	75,6	♂
8	84	74	72,5	♀
$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$		71,66 ± 1,59 J.	64,41 ± 1,68 kg	

Tab. 3 Übersicht von Alter, Gewicht und Geschlecht der Patienten in Korrelation zum prozentualen Anstieg.

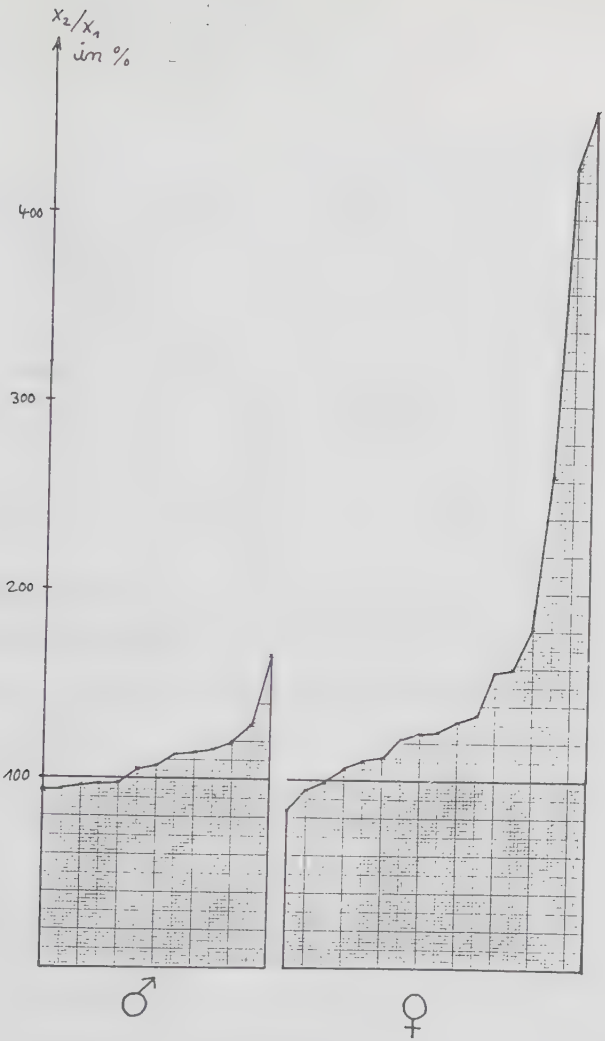


Abb. 4 Prozentualer Anstieg des Digoxinspiegels der einzelnen Patienten in Prozent nach Geschlechtern getrennt aufgetragen und nach der Höhe des Anstieges geordnet. 100 % = Kontrollwert.

3. Serumkreatinin (Tab. 4 + Abb. 5)

Im Vergleich zum Serumkreatinin zeigt der Digoxinanstieg eine gewisse Korrelation derart, daß die höchste Digoxinspiegelzunahme bei Patienten mit niedrigen Serumkreatininwerten zu verzeichnen war. Abbildung 5 verdeutlicht einen linearen Abfall bei steigendem Kreatinin im Serum (Semilogarithmische Auftragung). Die beobachtete reziproke Korrelation des Digoxinanstieges zur Konzentration des Kreatinin im Serum weist mögliche Parallelen zu dem Befund von KRAMER, P. et al (1978) auf. Bei Serum-Kreatininwerten von 0,5 - 1,3 mg/100 ml fand er eine deutlich verminderte Digoxintoleranz gegenüber Patienten mit höheren Serum-Kreatinin-Konzentrationen. Da die Serum-Kreatininwerte sowohl in der Arbeit von KRAMER als auch in der vorliegenden aus den Verlaufskurven der Patienten entnommen sind und nicht gleichzeitig von der Blutentnahme für den Digoxinspiegel bestimmt wurden, sei darauf hingewiesen, daß der Serum-Kreatininspiegel innerhalb kurzer Zeitabstände Schwankungen unterliegen kann. Bettlägerige Patienten beispielsweise können relativ kurzfristig eine bewegungsmangelbedingte Muskelatrophie entwickeln, welches in abfallenden Serum-Kreatininwerten zum Ausdruck kommt. Somit ist die folgende Tabelle bzw. Abbildung unter dem notwendigen Vorbehalt zu sehen.

Kreatinin mg/100 ml	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
	357	60	162	16	13	29	-6	-4
	327	35	12	10	-16	20		
Δ x %	82	31	6	7		-3		
	66	26	5	-1		-5		
	58*	25		-2		-6		
	22	14						
$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	152	31,8	46,3	6	- 1,5	7		
	$\pm$60,7	$\pm$12,9	$\pm$38,6	$\pm$3,4	$\pm$14,5	$\pm$7,3		

* Kreatinin: 0,3 mg/100 ml

Tab.4 Vergleich des prozentualen Digoxinspiegelanstieges zum Serum-Kreatinin der Patienten.

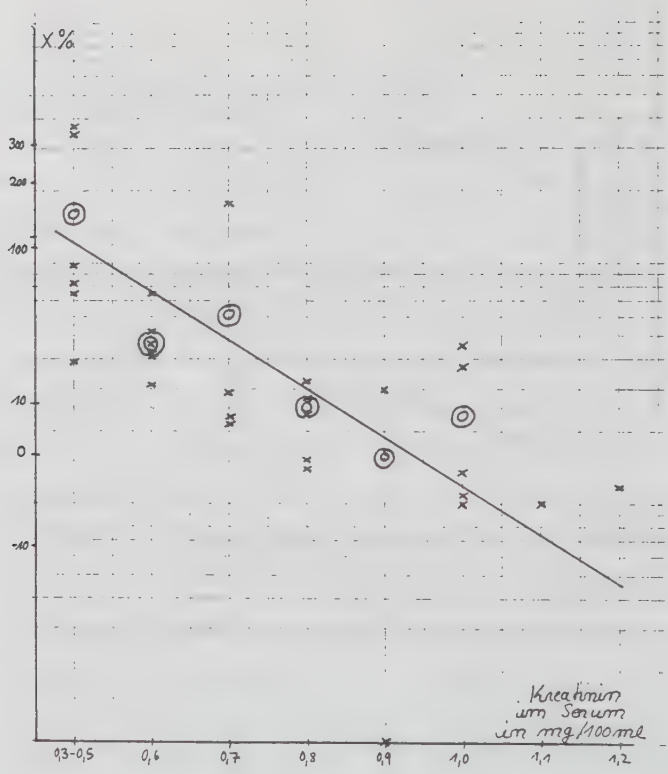


Abb. 5 Semilogarithmische Auftragung des prozentualen Digoxinspiegelanstieges in Abhängigkeit der Konzentration von Kreatinin im Serum.

× Einzelwerte
◎ Mittelwert

4. Medikamentöse Therapie, Diagnosen (Tab. 5)

Alle Patienten bekamen als Herzglykosid Novodigal® = β-Acetyldigoxin verabreicht. Zur einmaligen Gabe von 10 mg Diazepam wurde 1 Tablette Valium 10® gewählt. Zusätzlich jedoch waren in den meisten Fällen noch andere Arzneimittel verordnet. Zur Zeit der Untersuchung wurde kein Medikament neu angesetzt. Im Vergleich zum relativen Digoxinspiegelanstieg fällt die zusätzliche Gabe von Nepresol® = Dihydralazinsulfat auf, die gehäuft bei deutlich hohem Anstieg anzutreffen ist (Patient 2, 7, 13, 19, 20).

Die Diagnosen sind aus den Krankenberichten der Patienten ermittelt und entsprechen möglicherweise nicht in allen Punkten dem akuten Krankheitszustand zur Zeit der Untersuchung. Es ist keine signifikante Anordnung innerhalb der Tabelle 5 erkennbar. Die Diagnose Herzinsuffizienz war bei jedem der Patienten gestellt worden.

Patient	x %	Medikation	Diagnose
13	457	Nepresol, Itrop, Glutril	Hypertonus, Diab.mell., HRS
9	427	Bactrim, Tramal	Mamma Ca.
19	262	Nepresol, Dusodril, Colfarit	Hypertonus
30	182	Presniol, Iso Mack ret., Dytide H	Hypertonus, KHK, HI
18	166	Colfarit	Apoplex, KHK
24	160	Isoptin, Iso Mack ret., Colfarit, Favistan	TAA, Hyperthyreose
29	158	Dytide H	Hypertonus, Sinusbradycardie, Schrittmacher
20	135	Nepresol, Hydergin	Apoplex, Hypertonie
6	131	-	Diab.mell., Hypertonus, Adipositas
26	129	Hydergin, Beloc, Aldactone 100	KHK, Hypertonus
7	126	Nepresol, Dytide H	Hypertonus, CVI, Adipositas
3	125	Iso Mack ret., Euglucon	Diab.mell.
28	122	Trental 400	Apoplex
27	120	Colfarit, Bisolvon	Apoplex, CVI
2	116	Nepresol, Isoptin, Moduretik, Rhytmonorm	HRS, Apoplex, Diab.mell., Hypertonus
22	114	Anafranil	Apoplex
1	113	Iso Mack ret., Felden, Isoptin, Bisolvon	KHK, LSB, Hypertonus
25	112	Glutril, Dytide H, Trental 400	Diab.mell., CVI, Hypertonus
23	110	Felden, Maaloxan, Pankreatan forte	Gonarthrose
5	107	Isoket 60, Osyrol-Lasix, Tagamet, Bisolvon	HRS, COLD, Ulcus duodeni
6	106	Iso Mack ret., Mexitil, Dytide H	KHK, Hypertonus, periphere art. DBS
17	105	Dytide H, Visken, Sibelium, Allopurinol	Zust.n.Gehirnblutung
11	99	Iso Mack ret., Kalinor	Stenocardie
16	98	-	M.Parkinson, Zust.n.Infekt
21	97	Anafranil	Apoplex
14	96	Rhytmodul, Colfarit	Diab.mell.
10	95	Dytide H	Apoplex, Hypertonus
12	94	Corovliss, Rhytmodul, Osyrol-Lasix, Konakion	AA, Hepatomegalie
15	94	-	Zust.n.Pleuritis
8	84	Corovliss ret., Beloc	Diab.mell., AA, VES, LSB, Hypertonus

Tab. 5 Vergleich der prozentualen Digoxinspiegelzunahme nach Diazepam-Gabe mit der zusätzlich laufenden Medikation und den gestellten Diagnosen.

HRS = Herzrhythmusstörungen
KHK = koronare Herzkrankheit
HI = Herzinfarkt
TAA = Tachyarrhythmia absoluta
AA = Arrhythmia absoluta
CVI = cerebro-vaskuläre Insuffizienz
LSB = Linksschenkelblock
COLD= chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DBS = Durchblutungsstörungen

5. Langzeitversuche (Tab. 6 + Abb. 6 - 12)

Bei fünf Patienten wurden Langzeitversuche vorgenommen. Den Probanden wurde innerhalb von 5 Tagen 7 mal Blut entnommen, 4 mal zur Kontrolle und 3 mal nach Gabe von 10 mg Diazepam. Die Entnahmen erfolgten jeweils 10 bzw. 22 Stunden nach der letzten Digoxineinnahme.

Die Kontrollwerte vor Diazepam-Gabe zeigten einen gleichbleibenden Digoxinspiegel. Im Mittel ergaben sich folgende Steady-state-Werte:

Patient 1:	1,39	±	0,015	ng/ml
Patient 2:	0,67	±	0,007	ng/ml
Patient 3:	1,03	±	0,015	ng/ml
Patient 4:	0,63	±	0,012	ng/ml
Patient 5:	1,30	±	0,047	ng/ml

Die Variationskoeffizienten errechnen sich daraus wie folgt: Pat. 1: 1,07 %; Pat. 2: 1,06 %; Pat. 3: 2,91 %; Pat. 4: 1,91 %; Pat. 5: 3,62 %. Diese Berechnungen bestätigen die Annahme eines gleichbleibenden Digoxinspiegels über 48 Stunden. Die tägliche Anflutungsphase nach Digoxineinnahme ist aus der zeitlichen Meßanordnung herausgehalten (Abb. 6).

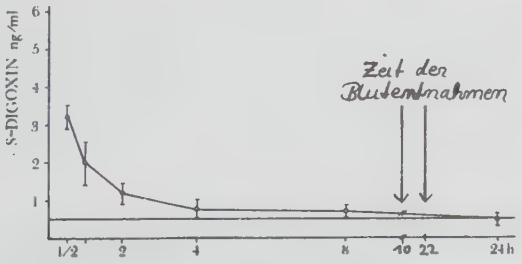


Abb. 6 Serum-Digoxin-Konzentrationen bei Steady-state-Probanden mit 0,5 mg täglich intravenös (REISSELL, P., 1978). Eingezeichnet sind die gewählten Zeitpunkte der Blutentnahmen.

Die Meßwerte 12, 24 und 48 Stunden nach Diazepam-Gabe ergeben bei den fünf Patienten mit Langzeitmessungen im Mittel ein Maximum nach 12 Stunden, wobei der Gipfel 117 $\pm$ 4,1 % beträgt. Nach 24 Stunden liegt der Mittelwert noch 5 % über dem Kontrollwert und nach 48 Stunden hat die Kurve den Ausgangswert wieder erreicht, nur hat dieser Wert $\bar{x}$ = 100 % eine relativ große Variabilität von $S_{\bar{x}}$ = 11,3 %.

				10 mg Diazepam ↓			
t/Std.	0	12	24	48	60	72	96
Patient							
1	102	101	97	101	114	92	80
2	100	103	99	99	119	110	90
3	99	99	99	104	123	126	142
4	103	98		97	125	87	83
5	109	95	94	102	102	108	103
$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	103 $\pm$1,7	99 $\pm$1,4	97 $\pm$1,2	101 $\pm$1,2	117 $\pm$4,1	105 $\pm$7,0	100 $\pm$11,3

Tab. 6 Liste des prozentualen Digoxinspiegelanstieges bei Langzeitversuch über 96 Stunden, Gabe von 10 mg Diazepam nach der 48 Stunden-Blutentnahme.

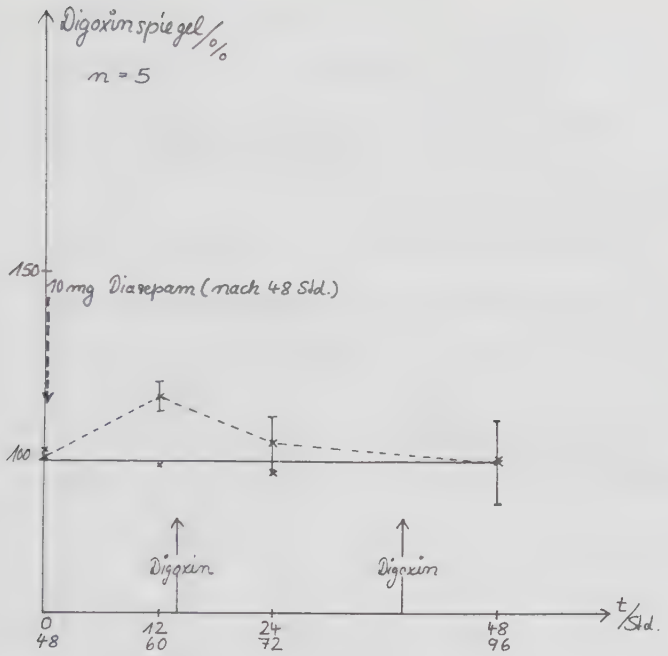


Abb. 7 Mittelwertkurve der fünf Patienten
im Langzeitversuch über 96 Stunden.
Die Diazepam-Gabe erfolgte nach 48 Stunden.
Der Zeitpunkt der täglichen Digoxineinnahme
ist eingezeichnet.

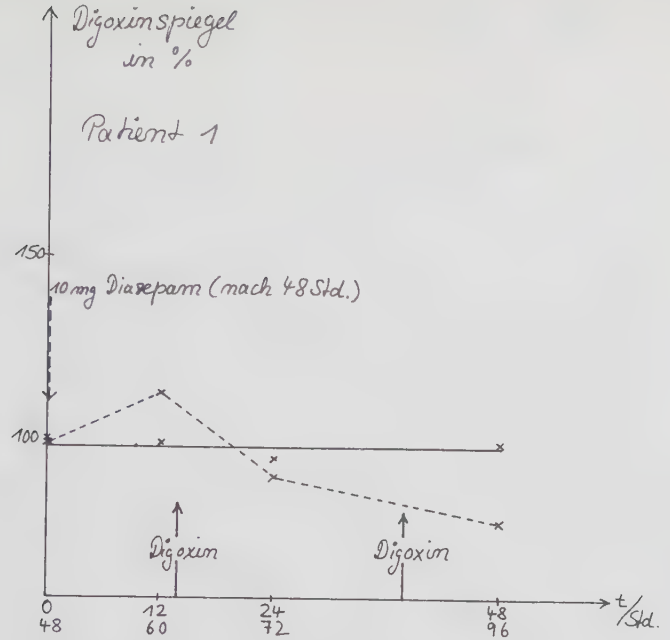
_____ Kontrolle

\- - - - - - - - - Werte nach Diazepam-Gabe

Die Einzelkurven der Patienten 1, 2 + 4 haben das Maximum des Digoxinspiegelanstieges 12 Stunden nach Diazepam-Gabe; die Kurve fällt sodann ab und erreicht 24 Stunden später ein Minimum von 80 %, 90 % bzw. 83 % (Abb. 8, 9 + 11).

Bei Patient 3 setzt sich der Anstieg über den 12 Stundenzeitraum fort bis zu einem Maximum, das bei 142 % nach weiteren 24 Stunden liegt (Abb. 10).

Der Digoxinspiegel von Patient 5 scheint nicht von der Diazepam-Gabe beeinflußt, er bleibt, in einer Fehlerbreite von maximal 9 % schwankend, konstant (Abb. 12).



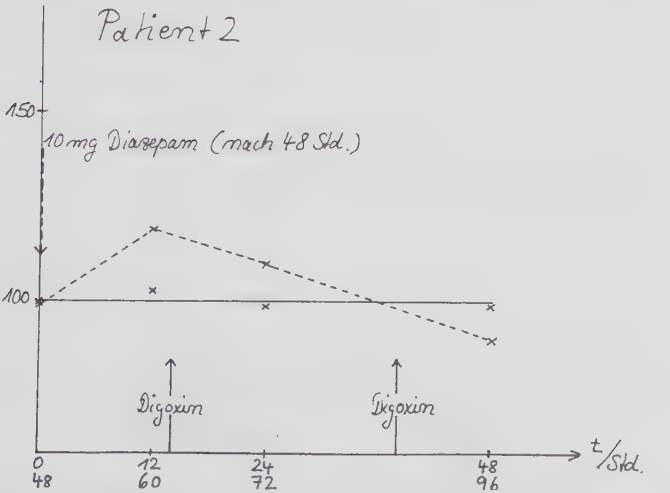


Abb. 8 + 9 Kurven der Patienten 1 und 2 im Langzeitversuch über 96 Stunden. Diazepam-Gabe nach 48 Stunden. Die tägl. Digoxin-Einnahmen sind eingezeichnet.

———————— Kontrolle

- - - - - - - - Werte nach Diazepam-Gabe

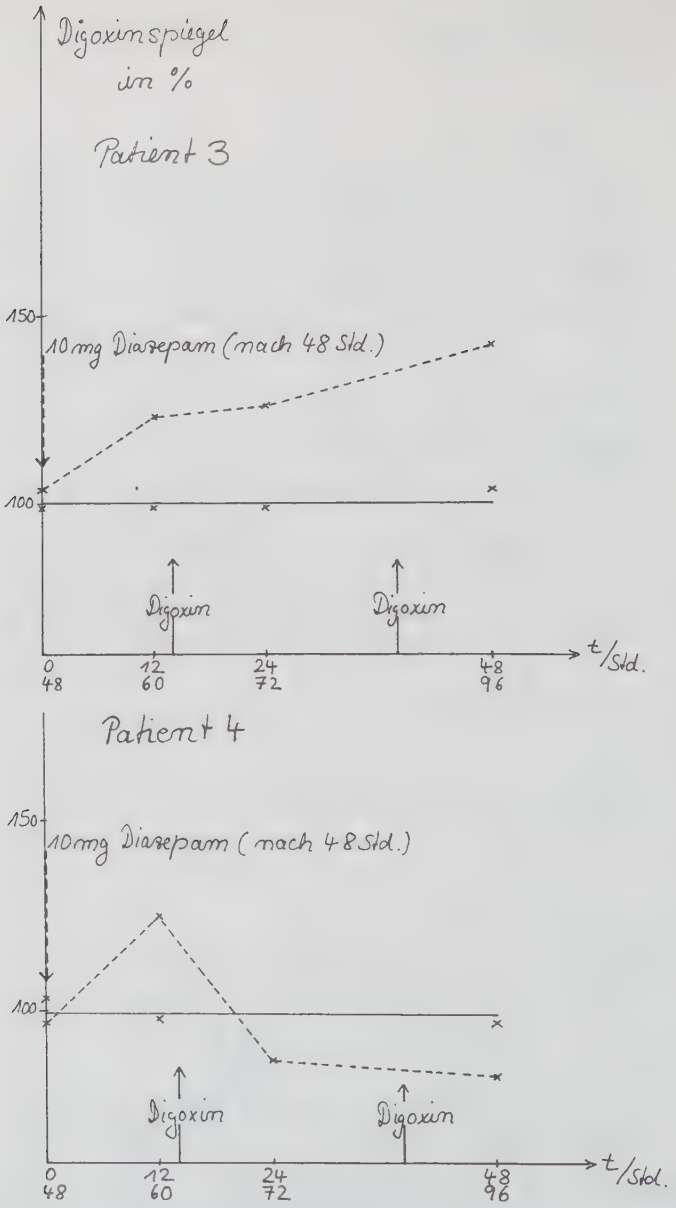


Abb. 10 + 11 Kurven der Patienten 3 und 4 im Langzeitversuc
über 96 Stunden. Diazepam-Gabe nach 48 Stunden
Die tägl. Digoxin-Einnahmen sind eingezeichnet

———— Kontrolle
- - - - - - Werte nach Diazepam-Gabe

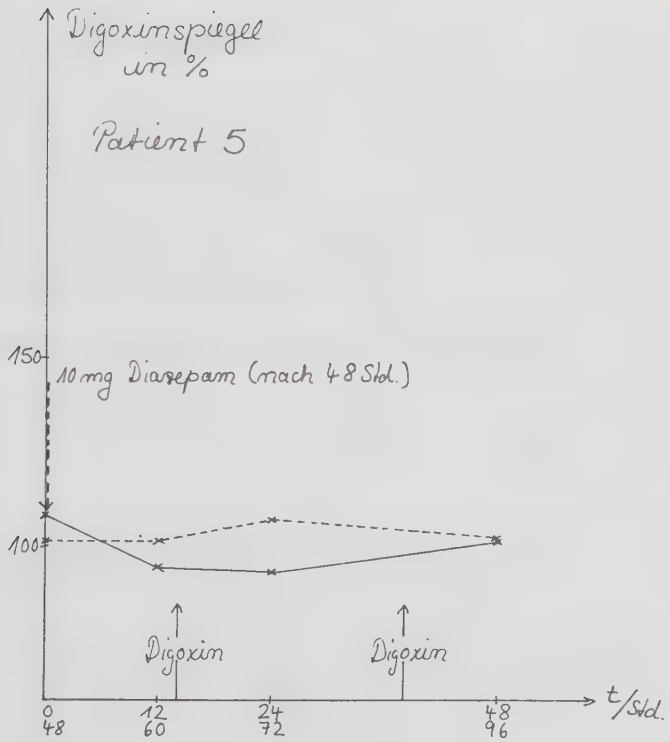


Abb. 12 Digoxinspiegelkurve von Patient 5 im Langzeitversuch über 96 Stunden. Die Diazepam-Gabe erfolgte nach 48 Stunden. Die täglichen Digoxin-Einnahmen sind eingezeichnet.

———————— Kontrolle
- - - - - - - - Werte nach Diazepam-Gabe

D. Diskussion

Digitalis gehört zu den fünf am meisten verordneten Medikamenten. Durch die geringe therapeutische Breite von Digoxin-Präparaten ist es notwendig, den Patienten auf eine gleichbleibende Konzentration des Arzneimittels im Körper einzustellen und darüber hinaus mögliche Interaktionen mit gleichzeitig gegebenen Medikamenten zu vermeiden. Zur labortechnischen Absicherung einer Digitalistherapie wird häufig die Serum-Digoxin-Konzentration, der sogenannte Digoxinspiegel herangezogen.

Beeinflussung des Digoxinspiegels durch andere Pharmaka

1. Über Digoxinspiegelveränderungen bei zusätzlicher Gabe von Amiodarone berichten a.) ACHILLI, A. und SERRA, N. (1981) und b.) MOYSEY, J.O. (1981) mit unterschiedlichen Ergebnissen. (a.) kein Anstieg, b.) + 69 %).

2. KLEIN, H.O. et al (1982) stellten einen Anstieg des Serum-Digoxinspiegels bei gleichzeitiger Einnahme von Verapamil fest. Der Anstieg betrug + 72 %.

3. Auch bei Nifedipine war ein Digoxinspiegelanstieg von + 45 % zu verzeichnen (BELZ, G.G. (1981)).

4. MANOLAS, E.G. (1980) fand einen nur geringen Anstieg des Spiegels bei Gabe von Disopyramide, wobei WELLENS, H.J. et al (1980) bei der gleichen Untersuchung keine signifikante Änderung bemerkten.

5. Statistisch signifikant sind die Digoxinspiegelanstiege bei gleichzeitiger Gabe von Chinidin. Nach einwöchiger gemeinsamer Verabreichung wurde ein Anstieg von 115 % verzeichnet. (ACHILLI, A. und SERRA, N. (1981). DOERING, W. und KOENIG, E. (1978), EJVINSSON, G. (1978), HOOYMANS, P.M. (1978), BURKLE, W.S. und MATZKE, G.R. (1979), HOLT, D.W. et al (1979), STRAUB, K.D. (1981) stellten ähnlich hohe Anstiegsraten fest. Der Digoxinspiegelanstieg kann verschiedene Ursachen haben:

a) erhöhte Serum-Proteinbindung

b) verminderte Ausscheidung

c) reduziertes Verteilungsvolumen

d) erhöhte Resorption

a) DOERING, W. et al (1982) fanden keine erhöhte Serum-Proteinbindung unter Chinidinmedikation weder in vivo noch in vitro. Auch FICHTEL, B. (1981) hält eine vermehrte Proteinbindung für unwahrscheinlich.

b) SCHENCK-GUSTAFSSON, K. und DAHLQUIST, R. (1981) stellten eine verminderte renale Digoxin-Clearence bei unveränderter Kreatinin-Clearence fest und folgerten eine Hemmung der tubulären Sekretion.

c) SCHENCK-GUSTAFSSON, K. (1981) beschrieb "Eine Verminderung des Verteilungsvolumens um 38 %".

DOHERTY, J.E. (1980) entdeckte nach Chinidin-Gabe bei Hunden eine signifikante Digoxinabnahme aus

allen Geweben, außer dem Gehirn, wo ein Anstieg von 51 % zu verzeichnen war, während die Serumspiegel anstiegen. Die Messung von HIRSH, P.D. et al (1980) ergaben einen mäßig negativ inotropen Effekt bei Serum-Digoxinzunahme, welches er mit der Verdrängung des Digoxins von den Bindungsstellen der Herzmuskelmembranen erklärte.

d) Für eine mögliche verbesserte Resorption sprechen die Untersuchungen von CHEN, T.S. (1980). Sie zeigen den höchsten Anstieg bei zeitlich gemeinsamer oraler Gabe von Chinidin und Digoxin, erfolgte die Chinidin-Gabe jedoch 24 Stunden nach der letzten Digoxineinnahme, so wurde keine Veränderung registriert.

Beeinflussung des Digoxinspiegels durch Diazepam

6. 1980 berichteten CASTILLO-FERRANDO, J.R. et al in einer Kurzveröffentlichung über die zufällige Beobachtung von erhöhten Digoxinspiegeln nach vorherigen Diazepam-Einnahmen bei Routineuntersuchungen im Krankenhaus. Bei weiteren Untersuchungen wurden 7 Probanden einmalige Gaben von 0,5 mg Digoxin verabreicht. 14 Tage später wurde dies wiederholt und zusätzlich 5 mg Diazepam zur Einnahmezeit und 12 Stunden später gegeben. Es wurde ein mäßiger Anstieg der Serumhalbwertzeit und

eine Reduktion der renalen Ausscheidung gemessen. Zusätzliche Untersuchungen bei der Annahme, daß die renale Ausscheidung von Digoxin hauptsächlich durch glomeruläre Filtration erfolgt und diese durch die Proteinbindung beeinflußt werden kann, ergaben (CASTILLO-FERRANDO, J.R. et al (1980)) in vitro einen Anstieg der Digoxinbindung an Plasmaproteine um 15 %. Weiterhin zeigte ein Versuch (CASTILLO-FERRANDO, J.R. und CARMONA, J. 1980) an Ratten eine Erhöhung der Eliminations-Halbwertzeit nach Diazepam-Gabe, die Halbwertzeit der Umverteilung nach der Zweikompartimentformel änderte sich nicht. Die Untersuchungen erfolgten alle bei einmaliger Gabe von Digoxin und nicht im Steady-state.

Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchungen

Um an die zufälligen, aber wichtigen Beobachtungen von CASTILLO-FERRANDO anzuknüpfen, wurden Steady-state-Patienten gewählt. Eine Langzeituntersuchung zur Aufzeigung des Verlaufes des Digoxinspiegels wurde angesetzt. Die Versuchsanordnung wurde so gestaltet, daß die Patienten das Diazepam zur Nacht erhielten und die Blutentnahmen nicht in die tägliche Digoxinanflutungsphase fielen (REISSEL, P. 1978). Außerdem wurden die Schwankungen der Serum-Diazepam-Konzentration in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt nach der Einnahme berücksichtigt. Nach 12 Stunden entsteht durch enterale Rückresorption

ein erneuter Anstieg von Diazepam im Serum, die Halbwertzeit beträgt 33 Stunden (KAPLAN, S.A. und JACK, M.L.(1981)).

Der Digoxinanstieg erreichte im Mittel 12 Stunden nach einmaliger Diazepam-Gabe das Maximum. Aus diesem Grund erfolgten die weiteren Messungen in diesem Abstand und wurden zur Bestimmung der Höhe des Anstieges mit der Kontrolle verglichen. Innerhalb des erwähnten 12-Stunden-Abstandes lag keine weitere Digoxineinnahme, somit ist der gefundene Anstieg nicht auf eine herabgesetzte renale Filtration durch erhöhte Proteinbindung also Kumulation zurückzuführen. Auch die zum Teil extrem hohen Anstiegsraten sprechen gegen einen Mechanismus, der nur allein auf einer erhöhten Proteinbindung basiert. Viel eher sind Umverteilungsvorgänge in Erwägung zu ziehen, wie sie auch für die Interaktion mit Chinidin (siehe S. 31/32) diskutiert werden. Die bei Chinidin-Gabe verzeichneten Anstiege des Serumdigoxingehaltes bei gleichzeitigem Abfall der Gewebekonzentration, wobei die Herzmuskelkonzentration um 20% sank und ein mäßig negativ inotroper Effekt auffiel, würden zu dem Befund bei Diazepam-Gabe passen, daß keiner der Patienten mit einem Digoxinspiegel über 2,0 ng/ml kardiale Intoxikationserscheinungen zeigte. Der Mechanismus

dieser Umverteilungsvorgänge ist jedoch unklar. Es muß auch offen bleiben, inwieweit das schon vor Diazepam-Gabe bestehende große Digoxin-Konzentrationsgefälle zwischen Serum und Gewebe (RIETBROCK, N. und WOODCOCK, B.G. (1981) an den Veränderungen nach Diazepam-Gabe beteiligt ist.

Klinische Bedeutung

CASTILLO-FERRANDO versäumte in seiner Versuchsanordnung die Wichtigkeit seiner zufälligen Beobachtung in weiterführende gezielte Untersuchungen umzusetzen. Er ließ die klinisch so relevante Bedeutung von Steady-state-Patienten unberücksichtigt. Dadurch ist die vorliegende Arbeit der erste Beitrag Digoxinspiegelveränderungen bei Steady-state-Patienten nach Diazepam-Gabe klinisch auswertbar zu untersuchen.

Die wichtige klinische Bedeutung der Untersuchung ist offensichtlich. Eine sinnvolle Therapiekontrolle mittels Digoxinspiegelbestimmung bei Patienten mit Digoxinverordnung ist nicht anzuraten nach vorheriger Diazepam-Einnahme:

Die Routineblutabnahmen einer Klinik erfolgen üblicherweise morgens und das Diazepam wird überwiegend zur Nacht gegeben. Somit liegen die morgendliche Blutentnahme und das zu erwartende Maximum des Digoxinspiegelanstieges nach Diazepam-Einnahme zum gleichen

Zeitpunkt. Mit Verfälschungen des gemessenen Serum-Digoxin-Gehaltes muß gerechnet werden. Dabei kann es durchaus zu Digoxinspiegelwerten kommen, die sich innerhalb des Intoxikationsbereiches befinden, obwohl der wahre Digoxin-Gehalt an der unteren Grenze der therapeutischen Breite liegt und eher eine Unterdosierung wahrscheinlich ist.

Möglichkeit einer Digoxin-Intoxikation

Ein Vergleich zwischen Chinidin und Diazepam bietet sich an, um die Möglichkeit einer Digoxin-Intoxikation bei Diazepam-Gabe abzuwägen. Es zeigt sich, daß nach einmaliger Gabe weder von Chinidin noch von Diazepam Intoxikationserscheinungen zu erwarten sind. Die Gefahr der Digoxinüberdosierung bei Chinidin-Dauermedikation ist jedoch bekannt. Eine eventuelle Digoxin-Kumulationsgefahr bei Diazepam-Dauermedikation wäre klinisch bedeutungsvoll und hätte eingreifende therapeutische Konsequenzen. Daher sind weitere Studien erforderlich, die Auswirkung einer Diazepam-Dauertherapie auf den Serum-Digoxinspiegel bzw. auf den Digoxin-Gehalt in den einzelnen Geweben zu überprüfen.

Auch eine Untersuchung anderer gebräuchlicher Benzodiazepinderivate wie zum Beispiel Chlordiazepoxid, Prazepam, Clorazepat, Clobazam, Nitrazepam, Flunitrazepam,

Flurazepam aus der Gruppe der langwirksamen Benzodiazepine und Oxazepam, Bromazepam, Lorazepam, Triazolam aus der Gruppe der kurzwirksamen Derivate kann wichtige Aufschlüsse geben und sollte vorgenommen werden.

Es sei hiermit nochmals auf die wichtige klinische Bedeutung der vorliegenden Untersuchungsbefunde hingewiesen. Als therapeutische Konsequenz ist von einer Digoxinspiegelkontrolle nach vorabendlicher Diazepam-Gabe unbedingt abzuraten.

E. Zusammenfassung

Es wurden an 30 Patienten mit gleichbleibendem Serumspiegel von β-Acetyldigoxin Untersuchungen über die Veränderungen des Serum-Digoxinspiegels nach einmaliger Diazepam-Gabe durchgeführt. Die Befunde nach Diazepam-Gabe wurden mit den Steady-state-Kontrollen vor Einnahme verglichen. Bei 5 Probanden wurde der Verlauf über 96 Stunden kontrolliert. Der Digoxin-Serumspiegel zeigte einen Anstieg 12 Stunden nach Diazepam-Gabe, ohne zwischenzeitliche Digoxineinnahme. Der mittlere Anstieg von 45 $\pm$ 16 % ist statistisch signifikant. Dieses muß als Umverteilungsphänomen betrachtet werden. Die Befunde sind ähnlich denen bei Interaktionen zwischen Digoxin und Chinidin. Durch die zum Teil gewaltigen Anstiege des Digoxinspiegels muß ein Mechanismus, der nur auf einer erhöhten Proteinbindung im Serum basiert, als unwahrscheinlich angesehen werden. Intoxikationserscheinungen traten nicht auf.

Auf die wichtige klinische Bedeutung der vorliegenden Befunde wird nochmals hingewiesen. Es ist zu empfehlen, Digoxin-Therapiekontrollen nicht nach vorangegangener Diazepam-Einnahme durchzuführen.

F. Literaturverzeichnis

ACHILLI, A. und SERRA, N. : Amiodarone increases plasma digoxin concentrations.(letter) Br Med J (Clin Res) 282 (1981) : 1630

ARIENS, E.J. : Drug design. Medicinal Chemistry Vol 9 (1980) : 1 - 44

BELZ, G.G. et al : Digoxin plasma concentrations and nifedipine.(letter) Lancet, 1 (1981) : 844 - 5

BINNION, P.F. : Digitalis. Gyldendal Norsk Forlag (1973)

BURKLE, W.S. und MATZKE, G.R. : Effect of quinidine on serum digoxin concentrations. Am J Hosp Pharm 36 (1979) : 968 - 71

CASTILLO-FERRANDO, J.R. et al : Digoxin levels anddiazepam.(letter) Lancet 2 (1980) : 368

CASTILLO-FERRANDO, J.R. und CARMONA, J. : Etude pharmacocinétique de la digoxine en présence de diazepam et chlorazepam. Journal de pharmacologice 12/1 (1981) : 74 - 5

CHEN, T.S. und FRIEDMAN, H.S. : Alteration of digoxin pharmacokinetics by a single dose of quinidine. JAMA, 244 (1980) : 669 - 72

DOERING, W. et al : Quinidine - digoxin interaction : evidence for involvement of an extrarenal mechanism. Eur J Clin Pharmacol 21 (1982) : 281 - 5

DOERING, W. und KOENIG, E. : Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum unter Chinidinmedikation. Med Klin 73 (1978) : 1085 - 8

DOHERTY, J.E. : Digoxin-quinidine interaction. The American Journal of Cardiology Vol 45 (1980) : 1196 - 1200

EJVINSSON, G. : Effect of quinidine on plasma concentrations of digoxin. Br Med J 1 (1978) : 279 - 80

FICHTEL, B. : The digoxin-quinidine interaction: serum protein binding unlikely to be involved. Br J Clin Pharmacol 11 (1981) : 94 - 6

HANSTEN, Ph.D. : Arzneimittel-Interaktionen. Hippokrates Verlag 1981

HIRSH, P.D. et al : Further insights into digoxin-quinidine interaction. The American Journal of Cardiology Vol 46 (1980) : 863 - 7

HOLT, D.W. et al : Clinically significant interaction between digoxin and quinidine. Br Med J 2 (1979) : 1401

HOOYMANS, P.M. und MERKUS, F.W. : Effect of quinidine on plasma concentration of digoxin (letter) Br Med J 2 (1978) : 1022

KAPLAN, S.A. und JACK, M.L. : Pharmacokinetics and metabolism of anxiolytics. Handbook of Experimental Pharmacology Vol 55 / II : 324 - 8 (1981)

KHALIL, S.A.H. : The uptake of digoxin by some antacids. J.Pharm.Pharmacol. 26 (1974) : 961-7

KLEIN, H.O. et al : The influence of verapamil on serum digoxin concentration.
Circulation 65 (1982) : 998 - 1003

KRAMER, P. et al : Increased digitalis tolerance in uremic patients.
Cardiac Glycosides, Springer-Verlag Berlin 1978 : 304 - 6

KUHLMANN, J. : Herzglykoside - klinisch relevante Wechselwirkungen.
Med Mo Pharm 5. Jahrgang
Heft 3 (1982) : 65 - 79

KUHLMANN, J. : Ursachen der Digitalis-Intoxikation.
Med Klin 77 (1982)
No. 2 : 21 - 22, 25 - 27, 30, 69

MANOLAS, E.G. et al : Effects of quinidine and disopyramide on serum digoxin concentrations.
Aust NZ J Med 10 (1980)

MOYSEY, J.O. et al : Amiodarone increases plasma digoxin concentrations.
Br Med J (Clin.Res) 282(1981) : 272

REISSEL, P. et al : Pharmacokinetic an clinical effects during the predistribution phase of digoxin treatment. Cardiac glykosides, Springer-Verlag Berlin (1978) : 337 Abb. 27.2

RIETBROCK, N. und WOODCOCK, B.G. : Pharmacokinetics of digoxin and derivates. Handbook of Experimental Pharmacology 56/II (1981) : 31 - 44

SCHENCK-GUSTAFSSON, K. und DAHLQUIST, R. : Pharmacokinetics of digoxin in patients subjected to the quinidine-digoxin interaction. Br J Clin PHarmacol 11 (1981) : 181 - 6

STRAUB, K.D. und DOHERTY, J.E. : Digoxin pharmacokinetics after quinidine. (letter) JAMA 245 (1981) : 705

WELLENS, H.J. et al : Effect of oral disopyramide on serum digoxin levels. American Heart Journal Vol 100 No. 6 (1980) : 934 - 5

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr.med. Dietrich Lerche für die Überlassung des Themas und die stets hilfreiche Unterstützung bei der Auswertung meiner Untersuchungen sowie Herrn Priv.Doz. Dr.med. Konrad Keller für viele Anregungen danken.

Susanne Reiter

1000 Berlin 45, 10.1.85
Spindelmühler Weg 2

Lebenslauf

13.6.1953	in Berlin-Schmargendorf geboren Vater: Manfred Reiter, Kaufmann Mutter:Erika Reiter geb. Strey, Hausfrau
1960 bis 1973	Besuch der Südschule (Grundschule) in Berlin-Zehlendorf, nach der 4. Klasse Überwechseln auf die Nordschule zum Erlernen von Latein als 1. Fremdsprache. Danach Besuch der Schadow-Oberschule in Berlin-Zehlendorf.
4.12.1973	Abitur an der Dreilinden-Oberschule in Berlin-Wannsee (neusprachlich orientierter Zweig)
1974 bis 1978	Tätigkeit als chemisch-technische Assistentin für ein halbes Jahr in der Landesanstalt für Lebensmittel- und gerichtliche Chemie, Berlin; anschließend im Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin-Dahlem.
seit WS 1978	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
August 1980	Physikum
Februar 1981	Famulatur im Albrecht-Achilles-Krankenhaus, chir. 1. Hilfe, Berlin
August 1981	1. Staatsexamen

September 1981	Famulatur in der Semmelweis-Frauenklinik, Geburtshilfe und Gynäkologie, Wien
März 1982	Famulatur in einer allgemeinmedizinischen Praxis, Berlin
August 1982	Famulatur im Behring-Krankenhaus, Innere Abteilung, Berlin
Oktober 1982	Abschluß der schriftlichen Fassung der Doktorarbeit über das Thema: Digoxinspiegel-veränderungen nach einmaliger Diazepam-Gabe
August 1983	2. Staatsexamen
Okt. 1983 bis Aug. 1984	Beginn des Praktischen Jahres 1. Trimester: Anaesthesie im Urban-Krankenhaus bei Prof. Henneberg 2. Trimester: Innere Medizin im Klinikum Steglitz bei Prof. Gotzen 3. Trimester: Chirurgie im Hubertus-Krankenhaus bei Chefarzt Dr. Pöthe
Oktober 1984	3. Staatsexamen, schriftlicher Teil
13. Dez.1984	3. Staatsexamen, mündlicher Teil
14. Dez.1984	Erteilung der Approbation